

Principais riscos do abuso e dependência de zolpidem em pacientes com insônia

Main risks of zolpidem abuse and dependence in patients with insomnia

Principales riesgos del abuso y la dependencia del zolpidem en pacientes con insomnio

Recebido: 29/04/2024 | Revisado: 06/05/2024 | Aceitado: 07/05/2024 | Publicado: 09/05/2024

Laura de Alvarenga Pedras Figueiró

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3850-3823>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: laurafigueiro@hotmail.com

Maria Clara Preto Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6604-2373>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: mariaclarapreto11@gmail.com

Luiza Natal Cani

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5531-1733>
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil
E-mail: luizanatalcani@gmail.com

Matheus Caldas Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1601-6431>
Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Brasil
E-mail: matheus.caldas@hotmail.com

Vinicius Oliveira Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8473-5974>
Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Brasil
E-mail: ficusvinicius@hotmail.com

Resumo

Introdução: A insônia afeta cerca de 25% da população e é a dificuldade em começar a dormir, permanecer dormindo ou acordar mais cedo do que o desejado, mesmo tendo a oportunidade adequada para dormir. O zolpidem é um sedativo-hipnótico imidazopiridínico, que age como um potenciador alostérico positivo da subunidade alfa1 do ácido gama-aminobutírico (GABA). É aprovado para tratar casos de insônia, aumenta a duração total dos estágios do sono e não afeta o sono REM. **Objetivo:** O presente estudo busca examinar os principais riscos do abuso e dependência de zolpidem em pacientes com insônia. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca dos principais riscos do abuso e dependência de zolpidem em pacientes com insônia. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Zolpidem”; “Abuso”; “Dependência”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** O risco tolerância medicamentosa por zolpidem parece ser menor que por benzodiazepínicos, mas o abuso da droga causa efeitos importantes de abstinência, necessitando de manejo e acompanhamento psiquiátrico especializado, além ser mais comum se histórico de abuso e dependência. **Conclusão:** A prescrição de altas doses de zolpidem para insônia crônica aumenta o risco de abuso e dependência. Portanto, é recomendado evitar essa indicação sempre que possível para prevenir os sintomas de abstinência. É preciso reavaliar os protocolos de prescrição, priorizando a segurança do paciente.

Palavras-chave: Zolpidem; Abuso; Dependência.

Abstract

Introduction: Insomnia affects around 25% of the population and is the difficulty in starting to sleep, staying asleep or waking up earlier than desired, even when given adequate opportunity to sleep. Zolpidem is an imidazopyridine sedative-hypnotic, which acts as a positive allosteric potentiator of the alpha1 subunit of gamma-aminobutyric acid (GABA). It is approved to treat insomnia, increases the total duration of sleep stages and does not affect REM sleep. **Objective:** This study seeks to examine the main risks of zolpidem abuse and dependence in patients with insomnia. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review on the main risks of zolpidem abuse and dependence in patients with insomnia. The PICO strategy was used to develop the guiding question. In addition, the descriptors "Zolpidem"; "Abuse"; "Dependence" were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** The risk of drug tolerance to zolpidem appears to be lower than to benzodiazepines, but abuse of the drug causes significant withdrawal effects, requiring specialized psychiatric management and follow-up, and is more common if there is a history of abuse and dependence. **Conclusion:**

Prescribing high doses of zolpidem for chronic insomnia increases the risk of abuse and dependence. Therefore, it is recommended to avoid this indication whenever possible to prevent withdrawal symptoms. Prescription protocols need to be re-evaluated, prioritizing patient safety.

Keywords: Zolpidem; Abuse; Dependence.

Resumen

Introducción: El insomnio afecta a alrededor del 25% de la población y consiste en la dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido o despertarse antes de lo deseado, incluso cuando se dispone de oportunidades adecuadas para dormir. El zolpidem es un sedante-hipnótico de imidazopiridina, que actúa como potenciador alostérico positivo de la subunidad alfa1 del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Está aprobado para tratar el insomnio, aumenta la duración total de las fases del sueño y no afecta al sueño REM. **Objetivo:** Este estudio pretende examinar los principales riesgos de abuso y dependencia de zolpidem en pacientes con insomnio. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora sobre los principales riesgos del abuso y la dependencia del zolpidem en pacientes con insomnio. Se utilizó la estrategia PICO para desarrollar la pregunta guía. Además, se cruzaron los descriptores "Zolpidem"; "Abuse"; "Dependence" en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). **Resultados y Discusión:** El riesgo de tolerancia al zolpidem parece ser menor que al de las benzodiazepinas, pero el abuso del fármaco provoca importantes efectos de abstinencia, que requieren tratamiento y seguimiento psiquiátrico especializado, y es más frecuente si existen antecedentes de abuso y dependencia. **Conclusión:** La prescripción de dosis altas de zolpidem para el insomnio crónico aumenta el riesgo de abuso y dependencia. Por lo tanto, se recomienda evitar esta indicación siempre que sea posible para prevenir los síntomas de abstinencia. Es necesario reevaluar los protocolos de prescripción, priorizando la seguridad del paciente.

Palabras clave: Zolpidem; Abuso; Dependencia.

1. Introdução

O ciclo do sono é dividido dois estágios: sono não REM (NREM - movimento ocular não rápido) e sono REM (movimento rápido dos olhos). O sono REM representa aproximadamente 25% do sono, enquanto o sono NREM por aproximadamente 75% (Morbeck, 2020). A insônia é caracterizada pela dificuldade em começar a dormir, permanecer dormindo ou acordar mais cedo do que o desejado, mesmo tendo a oportunidade adequada para dormir. Pode se manifestar de várias maneiras, incluindo sonolência durante o dia, cansaço, dificuldades de concentração, impacto negativo no trabalho ou nos estudos, alterações de humor e maior risco de acidentes e erros. (Bacelar & Pinto, 2019).

Mais de 73 milhões de brasileiros sofrem com o transtorno de insônia, sendo mais prevalente em cidades maiores e muito relacionado com ansiedade e má higiene do sono (Goulart et al., 2024). Essa situação pode ter um efeito considerável na qualidade de vida das pessoas que enfrentam esse problema. Nesse aspecto, os primeiros fármacos para tratamento do sono foram desenvolvidos, com os barbitúricos no início do século 20, benzodiazepínicos na década de 50 e, cerca de 30 anos depois, surgiram os hipnóticos não-benzodiazepínicos, tendo como seu principal representante o zolpidem. Também conhecidos como hipnóticos-z, drogas-z ou agonistas seletivos de receptores benzodiazepínicos, esta classe trouxe consigo a promessa de que os temidos potenciais efeitos colaterais de tolerância e dependência dos benzodiazepínicos seriam substancialmente minimizados (Silva et al., 2022).

O zolpidem é uma substância da classe das imidazopiridinas, que exerce sua ação como um potenciador alostérico positivo do ácido gama-aminobutírico (GABA), apresentando propriedades sedativas e hipnóticas. Sua atuação é seletiva na subunidade alfa1 dos receptores GABA-A. É aprovado para tratar casos de insônia, tanto ocasionais, transitórias quanto crônicas, atua reduzindo o tempo de início do sono profundo, ou seja, é eficaz principalmente para indução do sono. Além disso, aumenta a duração total dos estágios do sono, logo, não afeta o sono REM. É um medicamento rapidamente absorvido por via oral e tem uma meia-vida curta, em torno de 2 horas, sendo excretado principalmente pelos rins (Morais et al., 2022). De 2017 a 2022, o zolpidem foi o medicamento hipnótico mais amplamente receitado globalmente (Scharner et al., 2022).

Sob essa perspectiva, é possível notar que o zolpidem emergiu como uma alternativa promissora devido à sua suposta falta de efeitos adversos e baixo risco de dependência. Isso resultou em uma ampla prescrição do medicamento, alcançando

níveis impressionantes no Brasil e no mundo, principalmente no período da pandemia do COVID-19 (Sousa et al., 2022). No entanto, observa-se que o uso dessa droga pode acarretar importantes riscos como exacerbação da insônia, amnésia, alucinações, delírios, aumento do risco de quedas e depressão (Arbache et al., 2023).

Neste contexto, dada a importância deste tema para a saúde mental e física populacional, o estudo atual tem como objetivo analisar as características acerca dos dados relacionados ao abuso e dependência de zolpidem a fim de realizar uma discussão que compreenda os perfis dos efeitos colaterais do uso indevido dessa substância na saúde mental dos indivíduos que a consomem. Em última análise, essa revisão também procura compreender e estabelecer conexões entre as possíveis consequências do abuso e o impacto no controle dos distúrbios de sono, especialmente no que diz respeito à insônia.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como o abuso de zolpidem podem afetar o no tratamento da insônia?” Nela, observa-se o P: “Insônia”; I: “Abuso de zolpidem”; C: “Principais riscos do abuso e dependência”; O: “Conhecimentos necessários para prevenir o abuso e dependência de zolpidem”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: zolpidem; abuso; dependência. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”, “e”, “ou”, “não”, “y”, “o bien” e “no”.

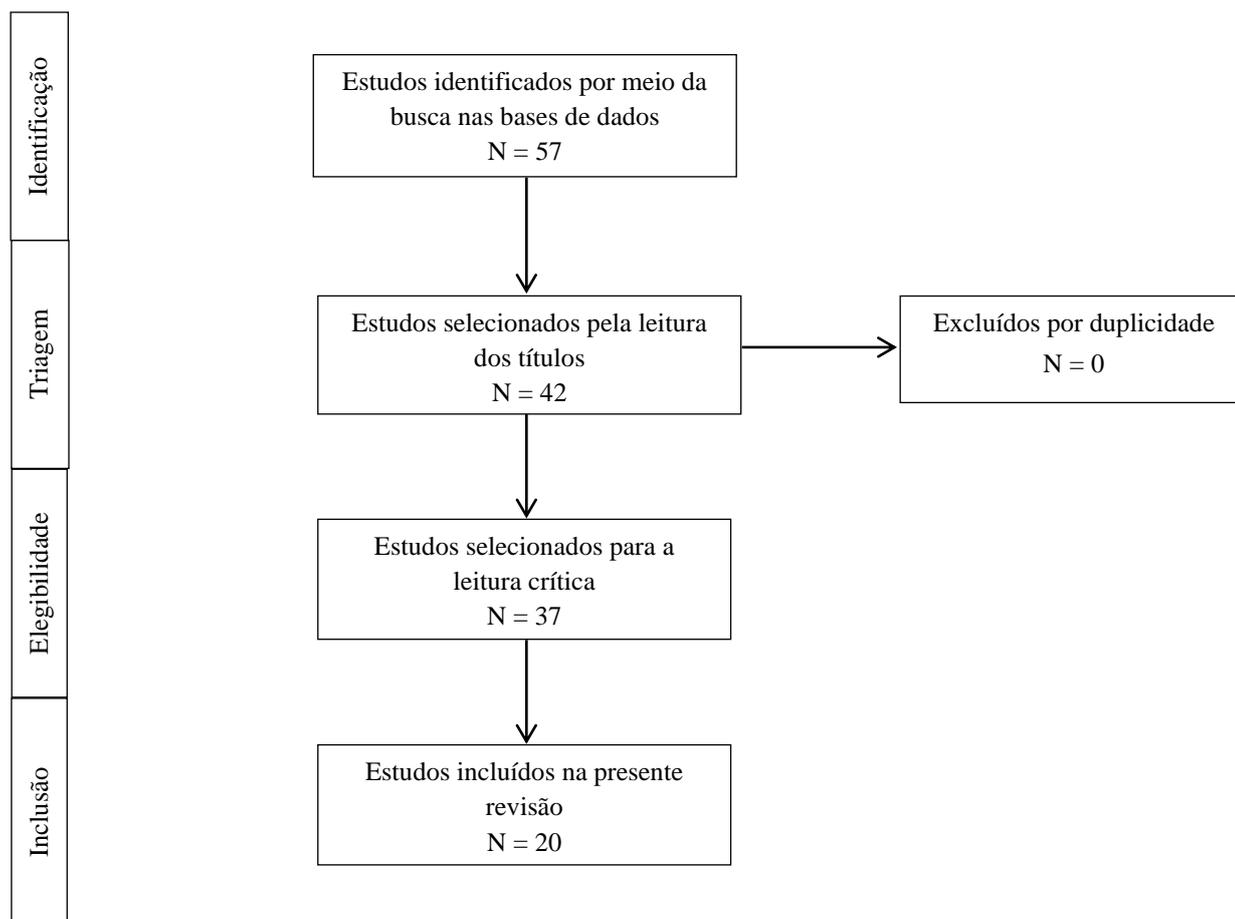
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de Janeiro e Abril do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2017 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque no tratamento de insônia, sobretudo em relação ao abuso e dependência de zolpidem, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 57 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 42 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 22 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre os principais riscos do abuso e dependência de zolpidem em pacientes com insônia.

Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1. Arbache et al. (2023)	Os perigos do zolpidem: relato de caso	Relato de Caso
2. American Psychological Association (2022)	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR: Texto Revisado	Revisão de Literatura
3. Bacelar & Pinto (2019)	Insônia: do diagnóstico ao tratamento: III Consenso Brasileiro de Insônia.	Revisão de Literatura
4. Brady & Cunningham (2021)	Impetuous suicidality with zolpidem use: a case report and minireview	Relato de caso
5. Silva et al. (2022)	Hipnóticos-z no tratamento da insônia	Revisão de Literatura

6.	Sousa et al. (2022)	O consumo de zolpidem durante a pandemia da COVID-19: benefícios e consequências.	Revisão de Literatura
7.	Crescenzo et al. (2022)	Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis.	Metanálise
8.	Drager et al. (2023)	Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults—Brazilian Sleep Association	Revisão de Literatura
9.	Edinoff et al. (2021)	Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia	Revisão de Literatura
10.	Engin, (2023)	GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. <i>Frontiers in Psychiatry</i>	Estudo Experimental
11.	Goulart et al. (2024)	O uso de Zolpidem para tratamento de insônia	Revisão de Literatura
12.	Lavigne et al. (2019)	Prescription medications for the treatment of insomnia and risk of suicide attempt: a comparative safety study.	Estudo Comparativo
13.	Lugoboni et al. (2019)	Zolpidem high-dose abuse: what about the liver? Results from a series of 107 patients.	Ensaio Clínico
14.	Matsunaga et al. (2018)	Effects of zolpidem/triazolam on cognitive performance 12 hours after acute administration.	Ensaio Clínico Randomizado
15.	Morais et al. (2022)	Estudo de biodisponibilidade relativa entre Zolfest D®(Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido efervescente versus Stilnox®(Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido revestido em participantes de pesquisa saudáveis de ambos os sexos	Ensaio Clínico
16.	Morbeck (2020)	Avaliação da sensopercepção em pacientes com insônia	Revisão de Literatura
17.	Niz et al. (2023)	Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos.	Relato de Caso
18.	Scharner et al. (2022)	Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing.	Revisão Sistemática
19.	Schonmann et al. (2018)	Chronic hypnotic use at 10 years—does the brand matter?	Estudo Retrospectivo
20.	Schifano et al. (2019)	An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European medicines agency database of suspected adverse drug reactions.	Estudo Retrospectivo

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

O presente estudo avaliou 20 trabalhos acerca principais riscos do abuso e dependência de zolpidem em pacientes com insônia, os quais evidenciaram aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença, bem como relataram casos que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a construção do conhecimento médico. Ademais, a conjugação entre as características teóricas e os relatos de casos é fundamental para a compreensão integral da história natural dessa doença e embasar novas propedêuticas. Assim, a discussão dos relatos clínicos viabiliza a sedimentação do conhecimento médico e permite que um melhor cuidado possa ser oferecido aos futuros pacientes.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) define dependência química como o uso de substâncias que causa prejuízo significativo ou sofrimento clínico, geralmente acompanhado de tolerância, abstinência e redução das atividades sociais, ocupacionais ou recreativas. Um histórico de pelo menos 12 meses é necessário para o

diagnóstico (American Psychological Association [APA], 2022). O uso de sedativos-hipnóticos como o zolpidem estão inclusos nesta definição. Os sinais de abstinência deste fármaco podem incluir insônia, ansiedade, irritabilidade, tremores, agitação, disartria, dores abdominais, pressão alta, convulsões tônico-clônicas e confusão/desorientação/delírio (Schifano et al., 2019). Não há diferenças significativas no risco de suicídio entre o zolpidem e outros benzodiazepínicos, mas é importante compreender que a abstinência grave pode desencadear pensamentos de autoextermínio (Lavigne et al., 2019).

O diagnóstico de transtorno de insônia é estabelecido quando ocorrem alterações no sono por um período de pelo menos três meses, ocorrendo no mínimo três vezes por semana, e não podem ser atribuídas a outro distúrbio do sono. A insônia crônica é a dificuldade em adormecer e/ou queixas de manutenção do sono, acompanhadas por prejuízos diurnos, como fadiga, irritabilidade, mal-estar e déficits cognitivos, persistindo por pelo menos três meses. A insônia de curta duração (aguda) segue uma definição semelhante, surgindo quando os sintomas ou queixas estão presentes há menos de três meses. Caso nenhum dos critérios seja preenchido, o distúrbio é categorizado como "outros transtornos de insônia" (Silva et al., 2022). A insônia crônica é mais prevalente em no sexo feminino e em idades mais avançadas (Edinoff et al., 2021).

Os fatores de risco mais associados ao desenvolvimento de insônia crônica incluem estresse e preocupação excessiva. O aumento do uso de álcool, abuso/dependência de drogas tabagismo e ingestão excessiva de cafeína também foram demonstrados como fatores que afetam o ciclo sono-vigília (Edinoff et al., 2021). No que se refere ao tratamento, o zolpidem entra na terapêutica como um hipnótico imidazopiridínico de ação curta que possui alta afinidade à subunidade 1-alfa dos receptores GABA A, essa preferência farmacocinética foi pensada justamente para minimizar a possibilidade de efeitos colaterais semelhantes aos benzodiazepínicos, como por exemplo, a dependência (Arbache et al., 2023).

Em 2023, a Associação Brasileira do Sono reforçou a recomendação do FDA (Federal Drug Administration) para iniciar com metade da dose (5 mg para a apresentação de liberação imediata ou 6,25 mg para a de liberação controlada) principalmente nos idosos e mulheres, devido aos riscos associados ao uso. Em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo, o que deverá ser feito após a reavaliação do estado clínico do paciente (Drager et al., 2023). Schonmann et al. (2018) constataram que apesar de não haver prova definitiva que o uso crônico de zolpidem é o principal responsável dependência desta substância, ainda é um resultado válido e clinicamente relevante. Afinal, é fato que o aumento frequente de doses implica em baixa tolerância a drogas hipnóticas em geral. Diversos dados clínicos sugerem que tal medicação utilizado em baixa dose, comparado aos benzodiazepínicos, produz menor tolerância (Engin, 2023).

Sob essa perspectiva, é perceptível que pacientes que utilizaram zolpidem por poucas semanas têm baixa dependência, entretanto, os que o utilizaram em doses elevadas, mesmo sendo uma tomada única à noite ou tiveram antecedentes de abuso de drogas, devem ser cuidadosamente monitorizados ao se prescrever o zolpidem ou qualquer outro hipnótico (Bacelar & Pinto, 2019). As principais diretrizes para a prescrição e uso adequado do zolpidem recomendam sua utilização por um período inicial de 2 a 4 semanas, com posterior reavaliação dos sintomas. Caso necessário, o uso pode ser prolongado por até 6 a 12 meses (Niz et al., 2023).

Alguns relatos sugerem a possibilidade de evolução para quadros de delirium decorrente ao uso da medicação, sendo essa reação mais prevalente em idosos e em pacientes que fazem uso de altas doses da substância (Arbache et al., 2023). Dessa forma, é necessário assimilar que o tratamento de longo prazo com zolpidem deve ser avaliado e monitorado de perto por um médico, individualizando cada paciente.

Mais recentemente, uma metanálise publicada em 2022 no *The Lancet* abordou tratamento de insônia. Tal pesquisa constatou que o uso prolongado do zolpidem, por mais de três meses, não é recomendado, uma vez que seus benefícios são evidentes apenas no tratamento agudo. Apesar disso, muitos médicos continuam a prescrever essa forma de tratamento, que também é amplamente adotada pelos pacientes. É crucial destacar que o estudo identificou uma incidência significativa de efeitos colaterais associados ao zolpidem em comparação com o placebo, sendo tonturas e náuseas os principais efeitos

relatados (Crescenzo et al., 2022).

Além disso, entre outros, os efeitos adversos descritos na literatura incluem exacerbação da insônia, amnésia, alucinações, delírios, quedas e depressão. Este último é especialmente destacado devido à forte associação entre insônia e episódios depressivos maiores relatados na literatura (Arbache et al., 2023). Há relatos crescentes sobre as alterações de consciência e mudanças comportamentais após o seu uso associado ao álcool e outros depressores, provavelmente porque há elevada inibição do GABA, o que deprime o SNC do indivíduo (Brady & Cunningham, 2021). Assim, é evidente que o uso excessivo de zolpidem pode agravar uma condição comum subjacente à patologia que ele pretende tratar, resultando em iatrogenia.

Ademais, um estudo que verificou sete casos clínicos identificou que três pacientes apresentaram episódios convulsivos relacionados à suspensão abrupta deste medicamento, que ocorreram durante a abstinência do uso de 560mg, 300mg e 100mg por dia de zolpidem. Na literatura, existem relatos de crise convulsiva também durante a abstinência de doses entre 100 a 600mg e até 1700mg por dia. Todavia, a maioria destes pacientes apresentavam histórico de dependência química de substância ou transtornos psiquiátricos. Além disto, grande parcela destes pacientes não mantiveram o acompanhamento adequado do quadro psiquiátrico (Niz et al., 2023). Logo, constata-se que o abuso da droga causa efeitos importantes de abstinência, necessitando sempre de manejo e acompanhamento psiquiátrico especializado, além de revelar a relevância de ter conhecimento do histórico completo de comorbidades do paciente, visto que abuso e dependência prévia à outras drogas é um fator de risco importante.

Além disso, um estudo retrospectivo analisou 107 casos clínicos e avaliaram a presença de lesão hepática induzida por drogas relacionada ao zolpidem. Este revelou um perfil hepático substancialmente seguro deste fármaco, pois não houve alteração de transaminases hepáticas. Por outro lado, este estudo constatou que o abuso e a dependência, especialmente em doses muito elevadas, representam um problema emergente para os riscos de repercussões sistêmicas (Lugoboni et al., 2019). Uma pesquisa conduzida por Matsunaga et al. (2018) investigou os efeitos do zolpidem após um período de aproximadamente 12 horas de administração e descobriu que o medicamento em doses elevadas afetou negativamente a função e o desempenho cognitivo, especialmente a atenção e a memória de trabalho de curto prazo, por um período de tempo prolongado e além do esperado.

4. Conclusão

Essa revisão destaca que, embora o zolpidem seja geralmente considerado seguro para a maioria dos pacientes, é crucial levar em conta os fatores de risco individuais, como histórico de abuso de substâncias e condições psiquiátricas pré-existentes. Conscientização sobre esses fatores pode capacitar os profissionais de saúde a fazer escolhas mais fundamentadas ao prescrever esse medicamento e implementar estratégias preventivas para mitigar o risco potencial de abuso e dependência. Além disso, destaca-se a importância da vigilância cuidadosa dos pacientes durante o tratamento com zolpidem, especialmente entre aqueles com histórico de problemas de saúde mental ou uso indevido de substâncias.

Considerando que mais de um quarto da população brasileira é afetada por esse distúrbio, é preciso expandir ainda mais essas ideias, discutindo métodos adicionais para monitorar os pacientes durante o tratamento, como avaliações regulares do estado psicológico, educação do paciente sobre os riscos associados ao uso do medicamento e o estabelecimento de planos de suporte e intervenção precoce para casos de potencial abuso ou dependência. Também é plausível abordar a importância da comunicação aberta entre pacientes e profissionais de saúde, incentivando o relato quaisquer efeitos colaterais ou preocupações relacionadas ao uso desta droga.

Além disso, a análise dos estudos revelou que a prescrição de zolpidem para tratamento da insônia crônica está associada a um aumento significativo do risco de abuso e dependência. Portanto, é recomendável evitar essa indicação sempre

que possível, especialmente para mitigar os sintomas de abstinência que podem surgir, tais como insônia, ansiedade, irritabilidade, tremores, agitação, disartria, dores abdominais, pressão alta, convulsões tônico-clônicas e confusão. Por fim, é importante notar que o risco de abuso e dependência desse medicamento é significativo e está relacionado à dose administrada, sugerindo a necessidade de uma abordagem mais cautelosa ao considerar posologias muito elevadas. Desse modo, é importante que os futuros trabalhos acerca dessa temática abordem a importância de uma reavaliação rigorosa dos protocolos de prescrição do zolpidem, priorizando a necessidade de enfatizar a segurança do paciente aos efeitos do uso deste fármaco a longo prazo além de promover conhecimento sobre do tratamento de insônia de forma global.

Referências

- Arbache, I. T., Moreira, A. F., & Costa, M. C. C. (2023). Os perigos do zolpidem: relato de caso. *Junior doctors*, 4(1), p. 61-64. <https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234206>
- Association, A. P. (2023). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR*: Texto Revisado (5th ed.).
- Bacelar, A., & Pinto Jr, L. R. (2019). Insônia: do diagnóstico ao tratamento: *III Consenso Brasileiro de Insônia*. Associação Brasileira do Sono. São Caetano do Sul. SP. Difusão Editora, 19, 1-83.
- Brady, M., & Cunningham, M. G. (2021). Impetuous suicidality with zolpidem use: a case report and minireview. *Sleep medicine*, 81, 154-157. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.026>
- da Silva, L. A. T., Soliani, F. C. D. B. G., & Sanches, A. C. S. (2022). Hipnóticos-z no tratamento da insônia. *Revista Neurociências*, 30, 1-17. <https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.12663>
- De Crescenzo, F., D'Alò, G. L., Ostinelli, E. G., Ciabattini, M., Di Franco, V., Watanabe, N., ... & Cipriani, A. (2022). Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 400(10347), 170-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9)
- Drager, L. F., Assis, M., Bacelar, A. F. R., Poyares, D. L. R., Conway, S. G., Pires, G. N., ... & Martinez, S. C. G. (2023). 2023 Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults—Brazilian Sleep Association. *Sleep Science*, 16(S 02). <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776281>
- Edinoff, A. N., Wu, N., Ghaffar, Y. T., Prejean, R., Gremillion, R., Cogburn, M., ... & Kaye, A. D. (2021). Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia. *Health psychology research*, 9(1). 24927. <https://doi.org/10.52965/001c.24927>
- Engin, E. (2023). GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1060949. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1060949>
- Goulart, Y. F. O., Pereira, J. P., de Oliveira Silva, I., Gastaldello, V., Magalhães, T. C., Ribeiro, I. P., & Marini, D. C. (2024). O uso de Zolpidem para tratamento de insônia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 6(1), 1806-1823. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p1806-1823>
- Lavigne, J. E., Hur, K., Kane, C., Au, A., Bishop, T. M., & Pigeon, W. R. (2019). Prescription medications for the treatment of insomnia and risk of suicide attempt: a comparative safety study. *Journal of general internal medicine*, 34, 1554-1563. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05030-6>
- Lugoboni, F., Mirijello, A., Morbioli, L., Faccini, M., Casari, R., De Cosmo, S., Addolorato, G. (2019). Zolpidem high-dose abuse: what about the liver? Results from a series of 107 patients. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(8), 753-758. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1628216>
- Matsunaga, Y., Tagaya, H., Fukase, Y., Hakamata, Y., Murayama, N., Kumagai, Y., & Kuroyama, M. (2018). Effects of zolpidem/triazolam on cognitive performance 12 hours after acute administration. *Sleep medicine*, 52, 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.011>
- Morais, D. C., Carbone, E. Q., Caverzan, C., Kasabkojian, S. T., Abreu, C. S., & Zung, S. (2022). Estudo de biodisponibilidade relativa entre Zolfest D®(Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido efervescente versus Stilnox®(Hemitartarato de Zolpidem) 10 mg comprimido revestido em participantes de pesquisa saudáveis de ambos os sexos. *Brazilian Journal of Development*, 8(7), 50632-50645. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-128b>
- Morbeck, M. N. G. P. (2020). *Avaliação da sensopercepção em pacientes com insônia*. [Dissertação de Mestrado]. Centro Universitário de Brasília. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14188>
- Niz, L. R., Zavadinack, M., & Ratzke, R. (2023). Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos. *Debates em Psiquiatria*, 13, 1-8. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.469>
- Scharner, V., Hasieber, L., Sönnichsen, A., & Mann, E. (2022). Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC geriatrics*, 22(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02757-6>
- Schonmann, Y., Goren, O., Bareket, R., Comaneshter, D., Cohen, A. D., & Vinker, S. (2018). Chronic hypnotic use at 10 years—does the brand matter?. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74, 1623-1631. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2531-4>
- Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M., & Guirguis, A. (2019). An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European medicines agency database of suspected adverse drug reactions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 270-277. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz007>

Sousa, G. H. P., Alves, L. F., & Ferreira, K. D. (2022). O consumo de zolpidem durante a pandemia da COVID-19: benefícios e consequências. *Revista Liberum accessum*, 14(4), 42-52. <http://revista.liberumaccessum.com.br/index.php/RLA/issue/view/32>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.